

Specializáció felszínkötött metabolikus replikátor modellben

KÖNNYŰ BALÁZS
doktori disszertáció tézisei

TÉMAVEZETŐ
DR. CZÁRÁN TAMÁS
MTA Ökológiai és Elméleti Biológiai Kutatócsoport

Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Kar
Biológia Doktori Iskola
DR. ERDEI ANNA
Doktori iskola vezető

Elméleti- és Evolúcióbiológiai Program
DR. SZATHMÁRY EÖRS
programvezető



Növényrendszertani és Ökológiai Tanszék,
Eötvös Loránd Tudományegyetem
2011.

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A korai evolúció legátfogóbb elméleti konstrukciója a *Chemoton* hipotézis, melynek három sztöchiometrikusan kapcsolt autokatalitikus – *i*, anyagszere, *ii*, információhordozó és *iii*, membrán – alrendszere kielégíti mind a reális, mind a potenciális életkritériumokat (Gánti 1978.). Az élet eredetével kapcsolatos ma ismert elméleti és kísérleti munkák mind visszavezethetők a *Chemoton* egészére vagy alrendszereinek kombinációjára (*infrabiológiai egységek*, Szathmáry 2006.).

A doktori disszertáció első felében összefoglaltuk a korai információhordozó molekulákkal kapcsolatos kísérleti és elméleti eredményeket. Bemutattuk a legelfogadottabb prebiotikus forráskönyvet, az RNS világot, amelyben az RNS molekulák kettős szerepet tölthettek be. Egyrészt információt raktározhattak és adhattak át egyik generációról a másikra (*templát* funkció), másrészt kémiai reakciókat katalizálhattak (*enzimatis* funkció, Joyce 2002., Cech 2009.). A prebiotikus információ-átörökítés kutatói elméleti (Eigen és Schuster 1979.) és kísérleti szempontból (Wochner és mtsai 2011.) is számos nehézséggel küzdenek. Az egyik legmakacsabb elméleti probléma *Eigen-paradoxonként* vált ismertté: nagy mennyiségű információt tároló replikátorok enzimek nélkül nem képesek az információ kellő pontosságú átörökítésére, enzimek viszont nem létezhetnek nagy mennyiségű információt tároló replikátorok nélkül (Eigen és Schuster 1979.). A paradoxon *egyik* megoldása a Metabolikus Replikátor Modell (Czárán és Szathmáry 2000.), melyben enzimatis replikátorok *aspecifikus mutualisztikus* kölcsönhatásban állnak egymással. A kölcsönhatás alapja, hogy minden egyes enzimatis replikátor-fajta katalitikus aktivitása révén hozzájárul egy hipotetikus metabolikus reakció-hálózat működtetéséhez, és az ebben a folyamatban előállított monomereket használja fel szaporodása (*replikációja*) során. Így az egyes replikátorok egymásra utalt helyzetbe kerülnek, és molekuláris kooperációs közösséget alkotnak. Bármelyik replikátor-típus hiányzik, a metabolikus folyamat megszakad és a replikátorok képtelen lesznek a replikációra. Megmutatható, hogy e metabolikus replikátor-közösség tagjai tartósan együtt tudnak élni még akkor is, ha a

szaporodási képességeik igen eltérőek. A replikátor-közösség működőképes marad akkor is, ha megjelenik benne egy olyan replikátor-típus, amely nem járul hozzá a metabolikus reakció-hálózat működtetéséhez, de felhasználja annak végtermékeit saját szaporodáshoz, és a rendszerben a legnagyobb replikációs rátával rendelkezik (*parazita*). Az ilyen paraziták a várakozással ellentétben nem rombolják le a teljes közösséget, hanem tartósan együtt élnek vele (Czárán és Szathmáry 2000.).

Az egyik tanulmányban az ökológiai értelemben stabil metabolikus replikátor-közösség evolúciós kialakulásának forgatókönyvét vázoltuk fel több enzimatiszus aktivitással rendelkező RNS molekulákkal kapcsolatos kísérleti eredményekre alapozva (Schultes és Bartel 2000.). A replikátorok a Metabolikus Replikátor Modellhez hasonlóan szintén hozzájárulnak egy hipotetikus metabolikus reakció-hálózat működtetéséhez és felhasználják annak végtermékeit replikációjuk során. Az legegyszerűbb modell-elrendezést alkalmaztuk, amelyben azt feltételeztük, hogy a reakció-hálózat csak két elemi reakcióból áll. Feltételeztük továbbá, hogy minden replikátor három evolválódó tulajdonsággal rendelkezik: két különböző enzimatiszus aktivitás és a szaporodási (replikálódási) sebesség. E három tulajdonság csereviszonyban (*trade-off*-ban) van egymással, ami azt jelenti, hogy a három tulajdonság közül az egyik javulása csak a másik kettő rovására következhet be. Elméletileg több lehetséges végállapota lehet a modellnek: 1) minden replikátor *generalista* (mind a kétféle, de gyenge enzimatiszus aktivitással rendelkező, homogén replikátor-populáció); 2) minden replikátor *specialista* (minden replikátor-molekula csak egy, de hatékony enzim-aktivitással rendelkezik, és mindkét enzim-specifitás jelen van a rendszerben – ez felel meg az eredeti Metabolikus Replikátor Modellnek); 3) minden replikátor *parazita* (a replikátorok nem katalizálják a metabolizmus reakcióit – ez a rendszer összeomlásához vezet); és 4) kevert rendszer, azaz a három replikátor fajta kombinatorikus keveréke alkotja a stabil populációt.

A másik tanulmány azt a kérdést vizsgálta, hogy az ökológiailag stabil Metabolikus Replikátor Modellben megjelenhetnek-e/kifejlődhetnek-e új replikátor-funkciók. Ha az egyik metabolikus replikátor lenne az evolúció alanya, akkor ez

nyilvánvalóan a rendszer pusztulását jelentené, mivel elveszne a rendszerből egy esszenciális funkció. Ezért csak olyan replikátortól várhatjuk, hogy új funkcióra tegyen szert, mely korábban nem rendelkezett semmiféle, a rendszer számára létfontosságú tulajdonsággal. Az eredeti Metabolikus Replikátor Modellben egy ilyen replikátor-fajta létezett: a parazita. Elméletileg nagyon sokféle, a rendszer számára hasznos replikátorrá tud válni a parazita. A káros (hatékonyságot rontó) mutások a metabolikus egymásrautaltság miatt a rendszer lokális összeomlását, és ezzel a saját pusztulásukat okozzák, tehát a rendszer egészének fennmaradását nem fenyegetik. A lehetséges hasznos funkciók közül az általános replikáz-aktivitás – a replikációs folyamatot elősegítő funkció – evolúcióját választottuk vizsgálatunk célpontjául, ez ugyanis elméleti és gyakorlati szempontból is fontos (lásd *Eigen-paradoxonnál* elmondottakat). Arra kerestük a választ a modellben, hogy a parazita replikátor két funkciója, a templát-minőség (gyarapodási képesség) és a replikáz-hatékonyság *trade-off* viszonyának ellenére megjelenik-e a replikáz-funkció a modellben.

2. MÓDSZER

A bemutatott problémák vizsgálatához mindkét esetben sztochasztikus sejtautomatákat alkalmaztunk. Ez a megközelítési mód azért lehet alkalmas a prebiotikus kérdések megválaszolására, mert kísérleti eredményekkel alátámasztott és széles körben elfogadott nézet szerint az ősi Földön a makromolekulák (pl. RNS-ek) polimerizációját (értsd: *replikációját*) elősegítették az ásványi felületek (Ferris 2006.). Így ezeken a felületeken diverz replikátor-populáció alakulhatott ki, melyben a hasznos funkcióval rendelkező replikátor-típusok kisselektálódtak és molekuláris közösséget alkothattak (Ma és mtsai 2007.).

A sejtautomaták térben explicit modellek, amelyben a vizsgált objektumok (jelen esetben a replikátor molekulák) között lokális kölcsönhatások határozhatók meg. Az alkalmazott *300x300-as* felszín/rács minden egyes pontja lehet üres vagy egy replikátor típus által elfoglalt (Czárán 1998.). A szimulációkban *aszinkron*

frissítést (*update*) szabályt alkalmaztunk, melyben egy véletlenszerűen kiválasztott rácspont foglalttá válik, ha a rácspont üres (*replikáció*), vagy adott valószínűséggel üressé válik, ha előzőleg foglalt volt (*kihalás*) az adott rácspont és annak lokális környezete (*szomszédsága*) között kialakuló kölcsönhatások figyelembevételével. Egy generációs időn belül minden egyes rácspont átlagosan egyszer frissül. A rác széléinél azonban a szomszédsági viszonyok sérülnek, és így a lokális kölcsönhatások is torzulnak (*perem-hatás*). Ezt elkerülendő, minden esetben *toruszá* zártuk a kétdimenziós felszint/rácsot. A lokális kölcsönhatásokat a perem-hatás, mellett a szomszédság mérete és alakja is befolyásolja. Ezért e tényezőket a szimulációk során mind a két modell esetében figyelembe vettük.

Mindkét modellben fontos szerepet játszott a replikátorok lassú, felszínkötött mozgása (*diffúzió*). A replikáz-evolúciós modellben Toffoli-Margolus algoritmust alkalmaztunk (Toffoli és Margolus 1987.), melyről bizonyított, hogy megfelelően modellezi a diffúzió folyamatát, azonban viszonylag lassú. Ezért a metabolikus replikátor-közösség evolúcióját leíró modellben egy másik, gyorsabb diffúziós algoritmust alkalmaztunk. Ez az algoritmikus különbség nem befolyásolta a modellek eredményeit.

A mutációt mindkét modell esetében a vizsgált evolválódó tulajdonságok, mint folytonos valószínűségi változók eloszlásaiból vett mintaelemekként definiáltuk. A csereviszonyokkal kapcsolt tulajdonságok mutációs változásainak irányát és mértékét *trade-off* függvények határozták meg.

3. TÉZISEK

Metabolikus replikátorok evolúciója

A kezdetben véletlenszerű (enzimatis és replikációs) tulajdonságokkal rendelkező populáció végállapotát, vagyis azt, hogy mely replikátor-típus fog stabil populációt létrehozni és fenntartani, több modell-paraméter is befolyásolja:

1. Az enzim-aktivitások közötti erős *trade-off* viszony kedvez a specialista replikátor-populáció kialakulásának. A *trade-off* erősségének

csökkenésével viszont a generalista replikátorok elterjedése tapasztalható. A specialista-generalista váltás egy adott *trade-off* küszöbérték-erősségnél következik be, mely küszöbértéket a diffúzió erőssége befolyásolja.

2. A diffúzió alapvetően a specialista replikátorok elterjedését segít, azáltal, hogy a szaporodás mechanizmusából adódó azonos replikátor-típusok aggregálódását megszünteti, és így lehetővé válik a különböző replikátor-típusok metabolikus komplementációja.
3. Az enzimaktivitás és növekedési ráta közötti *trade-off* kapcsolat erőssége csak kis mértékben befolyásolja az eredményeket. Erős *trade-off* viszony esetén meg tudnak jelenni a rendszerben a parazita replikátorok, de jelenlétük nem veszélyezteti a kialakult replikátor-közösség fennmaradását – hasonlóan az eredeti Metabolikus Replikátor Modellhez.
4. A replikációs ráta maximális értékének növelése csökkenti a hatékony enzimaktivitás kialakulásának esélyét az enzim-funkciók és a replikációs ráta közötti *trade-off* viszonynak köszönhetően. Az enzimatikusan kevésbé hatékony replikátor-populációk összetételét azonban alapvetően nem befolyásolja a maximális replikációs ráta értéke.

Replikáz evolúciós modell

5. A replikáz evolúciós modellben – az eredeti Metabolikus Replikátor Modellhez hasonlóan – a replikátorok együttélését a nem túl nagy metabolikus szomszédság-méret és a kismértékű diffúzió teszi lehetővé, a replikáz-tulajdonság evolúciójától függetlenül. A nagyobb metabolikus szomszédság negatív hatását a diffúzió mértéke képes kompenzálni egy bizonyos metabolikus szomszédság-méreten belül.
6. A parazita szaporodási hatékonyságára közvetlen szelekciós nyomás hat, aminek következtében a parazita replikátor két csereviszonyban álló tulajdonsága közül ez fog először hatékonyabbá válni, és a lehetséges maximális replikáció-sebesség értékéig nőni.

7. A parazita replikáz-aktivitásának javulása csak azt követően történhet meg, hogy a szaporodási hatékonyság megközelíti, ill. eléri a maximális értékét.
8. A replikáz és szaporodási hatékonyság *trade-off* kapcsolatának két paramétere (*meredekség* és *zajkomponens*) alapvetően befolyásolja a replikáz-hatékonyság evolúcióját. A nem túl meredek kapcsolat, valamint kismértékű zaj minden esetben elősegíti a replikáz funkció megjelenését.

4. KÖVETKEZTETÉSEK

A doktori disszertációban bemutatott két modell logikusan kapcsolódik az eddig talán legelfogadottabb korai evolúciós hipotézis kereteibe, az „*őspizza*” elméletébe. Ugyanakkor egyrészt megnöveli a Metabolikus Replikátor koncepció elfogadhatóságát azáltal, hogy megmutatja: reális feltételek között kifejlődhetett ilyen rendszer, darwini értelemben vett adaptív diverzifikációval. Másrészt viszont kiterjeszti a Metabolikus Replikátor Modell határait azáltal, hogy a metabolikus replikátorok együttélésének ökológiai modelljét kiegészíti egy RNS-replikáz-evolúciós folyamattal úgy, hogy annak eredményeképpen a rendszer egésze hatékonyabbá, tehát versenyképesebbé válik. Ezzel, úgy véljük, a Metabolikus Replikátorok koncepciója jelenleg a legellentmondásmentesebb modell-család a prebiotikus evolúció elméleti irodalmában. A Metabolikus Replikátor Rendszer kialakulásának és továbbfejlődésének modelljei is kézenfekvő feltevéseken alapultak, így további elméleti vizsgálatuk és esetleges empirikus igazolásuk is indokolt: a Metabolikus Replikátor Modell az élet keletkezésének magyarázatában kulcsszerepet játszhat.

5. DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

Cikkek:

B., Könnyű, T., Czárán & E., Szathmáry: *Prebiotic replicase evolution in a metabolic system parasites as a source of adaptive evolution*. BMC Evolutionary Biology 8: 267, 2008. doi:10.1186/1471-2148-8-267. (Impakt faktor: 4.05, Összes idéző: 12, Független idézők: 9)

B., Könnnyű & T., Czárán: *The evolution of enzyme specificity in the Metabolic Replicator Model of prebiotic evolution.* PlosOne 6: e20931, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0020931.

Konferencia abstract:

B., Könnnyű & T., Czárán: *Specialization of early replicators in the metabolic replicator model system.* Origin of Life and Evolution of Biosphere, Special Issue: Abstracts from 2008 ISSOL Meeting p.: 161, 2009. doi: 10.1007/s11084-009-9164-7.

Konferencia poszterek és előadások:

B. Könnnyű, T. Czárán & E. Szathmary: Evolution of the replicase replicator in metabolic system. Poster at Nordic Astrobiology Conference 2006: Origins & Distribution of Life in the Universe, 8-11 May 2006, Stockholm. Conference publication p. 29.

B. Könnnyű, T. Czárán & E. Szathmary: Korai replikátorok kooperatív viselkedése és evolúciója Előadás a 10th. PhD hallgatók konferenciáján, 2007 Május 17-20, Budapest. Konferencia kiadvány: 251-257.

B. Könnnyű & T. Czárán: An improved metabolic model of prebiotic replicator evolution. Lecture at 6th International Conference of Ph. D. Students, 12-18 August 2007, University of Miskolc. Conference publication p. 59-63.

B. Könnnyű & T. Czárán: Prebiotic evolution: A chemically more realistic version of the metabolic model. Poster at European Conference on Complex Systems, Evolution and Game Theory Satellite Conference, 1-6 October 2007, Technical University of Dresden.

B. Könnnyű & T. Czárán: A chemically more realistic version of the metabolic model. Poster at 6th European Conference on Ecological Modelling, 27-30 November 2007, International Centre for Theoretical Physics, Trieste, Italy. Conference publication p.: 276.

B. Könnnyű & T. Czárán: Specialization of early replicators in the metabolic replicator model system. Poster at ESF-COST Conference: Systems Chemistry II: Evolution and Systems. 18-23 October 2009, Balatonfüred, Hungary. Conference publication pp.: 32-33.

IRODALOMJEGYZÉK

- Cech, T. R.: *Crawling out of the RNA World*. Cell 136: 599–602, 2009.
- Czárán, T.: *Spatiotemporal models of population and community dynamics*. Chapman and Hall, 1998.
- Czárán, T. & Szathmáry, E.: *Coexistence of replicators in prebiotic evolution*. In *The Geometry of Ecological Interactions*. Eds.: U., Dieckmann, R., Law, and J., Metz J. A., IIASA and Cambridge University Press, 116–134, 2000.
- Eigen, M. & Schuster, P.: *The hypercycle*. Springer-Verlag, 1979.
- Ferris, J. P.: *Montmorillonite-catalysed formation of RNA oligomers: the possible role of catalysis in the origins of life*. Philosophical Transactions of the Royal Society B 361: 1777–1786, 2006.
- Gánti T.: *Az élet princípiuma*. Gondolat Kiadó, 1978.
- Joyce, G. F.: *The antiquity of RNA-based evolution*. Nature, 418: 214–221, 2002.
- Ma, W., Yu, C., Zhang, W. & Hu, J.: *Nucleotide synthetase ribozymes may have emerged first in the RNA world*. RNA 13: 2012–2019, 2007.
- Schultes, E. A. & Bartel, D. P.: *One sequence, two ribozymes: implication for the emergence of new ribozyme fold*. Science 289: 448–452, 2000.
- Szathmáry E.: *The origin of replicators and reproducers*. Philosophical Transactions of the Royal Society B, 361: 1761–1776, 2006.
- Toffoli, T. & Margolus, N.: *Cellular automata machines: a new environment for modelling*. Cambridge USA: MIT Press, 1987.
- Wochner, A., Attwater, J., Coulson, A. & Holliger, P.: *Ribozyme-catalyzed transcription of an active ribozyme.*, Science 332: 209–212, 2011.